ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202210.00045v1

NLR 和 RDW 作为衰弱潜在生物标志物的范围综述

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0647

苟登群[1] 张鹭[1] 徐元锂[1] 蒋明娇[2] 吴和梅[1] 陶明[1*]

基金项目：贵州省卫生健康委科学技术基金项目（gzwkj2021-497）
1.563000 贵州省遵义市，遵义医科大学附属医院护理部；
2.563000 贵州省遵义市，遵义医科大学第三附属医院护理部
*通讯作者：陶明，教授，硕士生导师；E-mail：2284142542@qq.com
【摘要】 背景 衰弱作为衰老相关性疾病，近年来已成为老龄化人口中一个亟待解决的健康问题。中性粒细胞与淋巴细胞比值（Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio，NLR）和红细胞分布宽度（Red Blood Cell Distribution Width，RDW）是临床上易获取的新型炎症标志物，了解其水平变化与衰弱之间的关联，有助于识别并监测衰弱的发生发展，以期为后续衰弱相关研究提供参考。但目前相关研究较少且存在较大异质性，不适和传统的 meta 分析，因此本研究使用范围综述的研究方法。**目的** 对 NLR 和 RDW 作为衰弱潜在生物标志物的相关研究进行范围综述，为明晰衰弱发病机制、开发或完善相关衰弱评估工具提供参考。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普和 SinoMed 共 8 个数据库，检索时限为建库至 2022 年 3 月 1 日。采用纽卡斯尔-渥太华量表、美国卫生保健质量和研究机构横断面研究评价标准进行文献质量评价。由 2 名研究者独立筛选文献并提取数据。**结果** 共纳入 14 篇文献，大多数研究表明 NLR、RDW 与衰弱的发生风险及严重程度呈正相关，是衰弱发生的独立危险因素，并能预测衰弱的进展。**结论** NLR、RDW 作为衰弱潜在生物标志物，为衰弱发病机制提供额外证据，同时也为今后开发或完善衰弱评估工具提供新的理论基础。但关于二者对于不同年龄、性别人群的衰弱最佳预测值还需未来开展相应研究进一步探究。
【关键词】衰弱；中性粒细胞与淋巴细胞比值；红细胞分布宽度；生物标志物；范围综述

NLR and RDW as Potential Biomarkers of Frailty:A Scoping Review

GOU Dengqun[1], ZHANG Lu[1], XU Yuanli[1], JIANG Mingjiao[2], WU Hemei[1], TAO Ming[1*]
1.Nursing Department, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi，563000 ,China
2.Nursing Department, the thrid Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi，563000 ,China
*Corresponding author: Tao Ming, Professor, Master's Supervisor; E-mail: 2284142542@qq.com.
【Abstract】Background Frailty, as a disease associated with aging, has become an urgent health problem in the aging population in recent years. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) and Red Blood Cell Distribution Width (RDW) are novel inflammatory markers that are readily available in clinical practice. To understand the association between changes in their levels and frailty, It is helpful to identify and monitor the occurrence and development of frailty, so as to provide reference for subsequent research on frailty. However, there are few relevant studies and there is great heterogeneity, and traditional meta-analysis is not applicable, so the research method of scope review was used in this study. **Objective** To integrate the relevant researches on NLR and RDW as potential biomarkers of frailty, so as to provide a reference for clarifying the pathogenesis of frailty and developing or improving related frailty assessment tools. **Methods** The scientific literature was performed by searching in the electronic bibliographic databases PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP and SinoMed for research articles

ChinaXiv合作期刊

published on this topic up to March 1, 2022. The quality of the literature was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale and the American Health Care Quality and Research Institutions Cross-sectional Research Evaluation Criteria. Two researchers independently screened literature and extracted data. **Results** A total of 14 articles were included. Most of the studies showed that NLR and RDW were positively correlated with the risk of frailty and its severity. They were independent risk factors for frailty and could predict the progression of frailty. **Conclusion** As potential biomarkers of frailty, NLR and RDW provide additional evidence for the pathogenesis of frailty, and also a new theoretical basis for the development or improvement of frailty assessment tools in the future.

【Key words】 Frailty；Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio；Red Blood Cell Distribution Width；Biomarkers；Scoping Review

衰弱是一种老年人生理储备力下降导致抗应激能力减退、机体易损性增加及疾病易感性增高的非特异性状态[1]。在 50 岁以上的人群中，衰弱的患病率约为 12%[2]，且会导致众多不良结局如残疾[3]、共病[4]和死亡[5]的发生，已成为重大公共卫生问题。目前衰弱的发病机制尚不明确，但慢性炎症被广泛认为是其潜在发病机制之一。中性粒细胞与淋巴细胞比值（Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio，NLR）是一种包含两种白细胞亚型的新型炎症标志物，反映了中性粒细胞与淋巴细胞之间的平衡[6]。红细胞分布宽度（Red Blood Cell Distribution Width，RDW）是反映血液中红细胞异质性的参数[7]。NLR、RDW 作为容易检测、高重复性和低成本的新型炎症标志物，已被众多研究[8-10]证实其与衰弱存在一定联系，但潜在机制有待系统性探究。同时，有研究表明，在衰弱评估工具中纳入生物标志物可以提高其预测能力[11]，所以，对衰弱生物标志物的研究显得尤为重要。因此，本研究依据 Daudt 等[12]进一步完善的的范围综述框架，对 NLR、RDW 作为衰弱潜在生物标志物的相关文献进行汇总分析，为阐明衰弱发病机制、开发或完善衰弱评估工具提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普和 SinoMed 共 8 个数据库，检索时限为建库至 2022 年 3 月 1 日。英文数据库以 PubMed 为例，采用自由词和主题词相结合进行检索：("red blood cell distribution width"[Title/Abstract] OR "RDW"[Title/Abstract] OR "neutrophil-to-lymphocyte ratio"[Title/Abstract] OR "NLR"[Title/Abstract]) AND ("Frailty"[MeSH Terms] OR "Frailty"[Title/Abstract] OR "frail*"[Title/Abstract])；中文数据库以中国知网为例，检索式为：(SU='红细胞分布宽度'+'RDW'+'中性粒细胞/淋巴细胞比值'+'中性粒细胞与淋巴细胞比值'+'NLR') AND (SU='衰弱')。同时对相关文章参考文献进行手工检索。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：□文章探讨 NLR 或 RDW 与衰弱的关系；□原始研究；□中英文文献。排除标准：□与研究主题不符；□研究对象为动物；□文献质量评价为低质量文献；□重复发表、会议论文、无法获取全文的文献。

1.3 文献筛选

将检索到的文献题录导入 NoteExpress V3.5 中去重，由 2 名经培训的研究人员根据纳入与排除标准通过阅读文题和摘要独立进行初筛，再阅读全文进行二次筛选。筛选过程中如遇分歧，与第 3 名研究者讨论解决，最终确定符合标准的文献。

1.4 文献质量评价

队列研究和病例对照研究的质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表（the Newcastle-Ottawa Scale, NOS）[13]，NOS 包括研究人群选择、组间可比性、暴露因素 3 个部分，满分为 9 分，

chinaXiv:202210.00045v1

chinaXiv:202210.00045v1

0~3 分、4~6 分、7~9 分对应文献质量低、中、高。横断面研究则采用美国卫生保健质量和研究机构（Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ）横断面研究评价标准[14]，其包含 11 个条目，共计 11 分，0~3 分、4~7 分、8~11 分对应文献质量低、中、高[15]。文献质量评价由 2 名研究人员独立完成，有争议时经双方协商或由第三方裁决。

1.5 数据提取与分析

由 2 名研究者对纳入文献独立进行数据提取，遇分歧时与第 3 名研究者讨论。主要内容包括：□文献的基本信息，即作者、发表年限、国家或地区；□样本信息、研究类型、研究工具、研究结果等。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初步检索获得文献 172 篇，剔除重复文献、阅读文题、摘要和全文后最终纳入 14 篇文献。文献筛选流程见图 1。

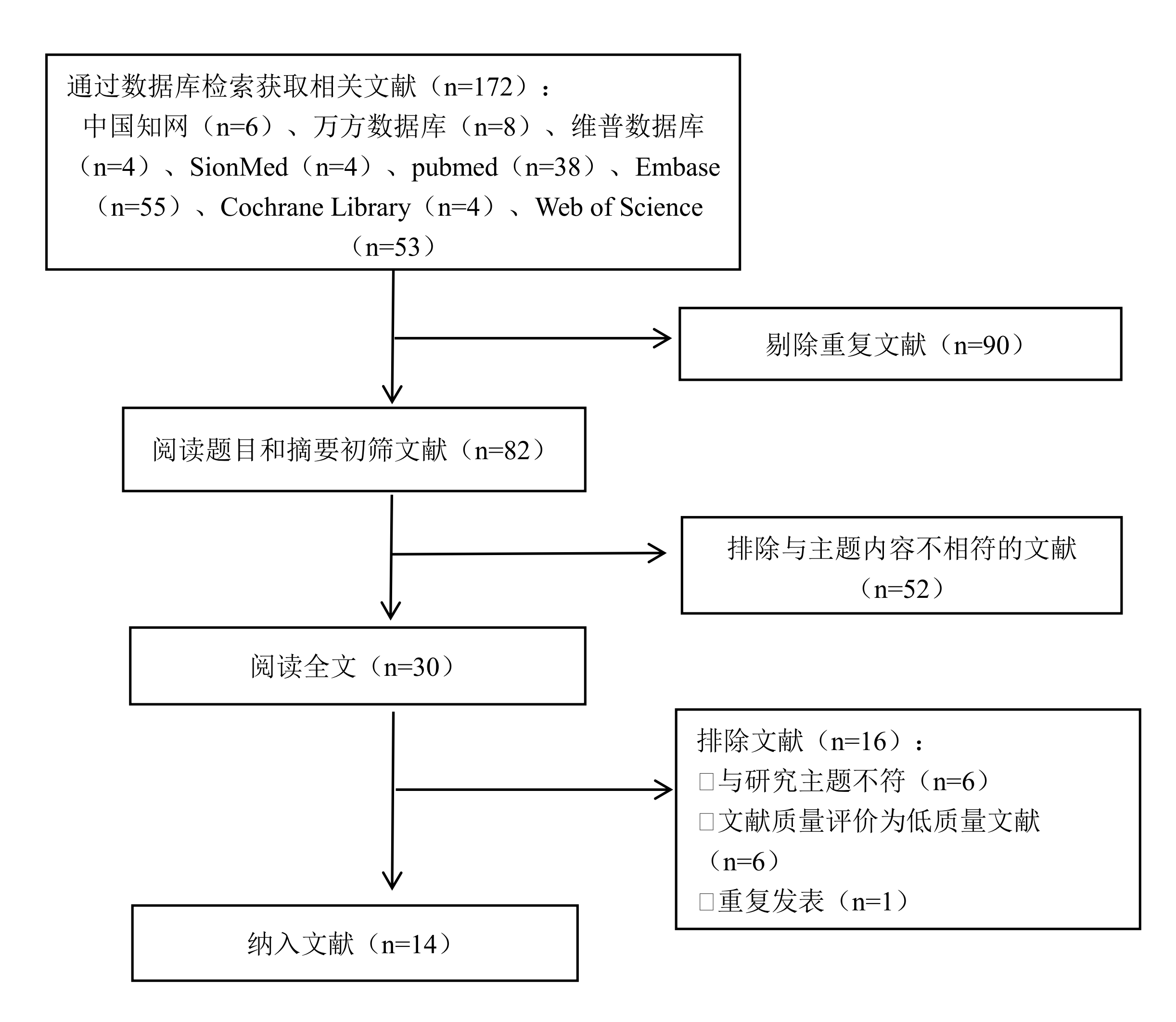


图 1：文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征及质量评价

共纳入 14 篇文献，发表时间为 2002～2022 年，发表国家为中国（n=7）、美国（n=5）、土耳其（n=1）、罗马尼亚（n=1），其中横断面研究共 9 篇、队列研究 1 篇、病例对照研究 4 篇。14 篇文献方法学质量评价得分均≥4 分，纳入文献质量较高。纳入文献的基本特征及方法学质量评价，见表 1、表 2。

ChinaXiv合作期刊

chinaXiv:202210.00045v1

表 1：研究基本特征及 NLR 与衰弱的关系

作者 发表时间(年)	国家	样本信息				研究方法	评估 工具	研究结果		质量 评价
		人群	样本量 (衰弱组/ 非衰弱组)	性别(%) (衰弱组/ 非衰弱组)	年龄(岁) 平均值±标准差			NLR 分组	NLR 与衰弱的关系	
Zhang H 等[16] 2022	中国	社区老年人	1822	女 53.5	78.03 ± 4.46	2 年随访研究	FP	四分位： Q1≤1.26 1.26<Q2≤1.71 1.71<Q3≤2.35 Q4>2.35	1.横断面：NLR 与社区老年人的衰弱发生风险无相关性。 2.纵向分析：NLR 与社区老年人 2 年后进展为衰弱的风险呈正相关；且与 NLRQ1 组相比，Q4 组个体进展为衰弱的风险更高是其 4.21 倍。	8
Wang J 等[10] 2022	中国	门诊血液透析患者	185 (72/113)	女(43.06 /50.44)	55.6 ± 13.5 (R,32–80)	病例对照研究	TFI	——	NLR 是血透患者发生衰弱的危险因素，且 NLR 每增加一个单位，衰弱发生风险增加 7.554 倍。	8
Gilmore N 等[17] 2021	美国	乳腺癌 I-IIIC 期患者	581	女 100	53.4 ± 10.6 (R,22-81)	6 个月随访研究	修订版 FP	——	化疗前的 NLR 与化疗前的衰弱严重程度呈正相关；且化疗前后 NLR 的变化值与化疗后的衰弱严重程度呈正相关。	9
Giri S 等[18] 2021	美国	老年多发性骨髓瘤患者（≥60 岁）	1729	女 52.8	72 ± 6.7	队列研究	修订版 FI	四分位： Q1(0.17–1.43) Q2(1.44–2.13) Q3(2.14–3.31) Q4(3.32–16.49)	NLR Q4 组老年多发性骨髓瘤患者的衰弱患病风险是 Q1 组的 2.1 倍。	9

chinaXiv:202210.00045v1

Bilgin S 等[19] 2021	土耳其	II型糖尿病患者	108 (42/66)	衰弱组 女(64.29 /45.45)	衰弱组： 平均年龄 65 (R,50-78) 非衰弱组： 平均年龄 62 (R,50-79)	病例对照研究	EFS	——	NLR 与 II 型糖尿病患者的衰弱无显著相关性。	6
Xu W 等[20] 2021	中国	社区老年人 （≥65 岁）	3267	女 56.4	中位年龄 87 (IQR,77-98)	3 年随访研究	38 项 FI	1.四分位：—— 2.参考以往研究: 正常组：<3 高组：≥3	1.横断面：NLRQ3、Q4 组社区老年人的衰弱发生风险分别是 Q1 组的 1.29 倍、1.59 倍。 2.纵向分析：NLR 能预测社区老年人的衰弱进展，NLR 越高进展为衰弱的风险越高。 (1)NLRQ4 组基线非衰弱或衰弱前期的个体，3 年后发展为衰弱的风险是 Q1 组的 2.60 倍；NLR 高组是正常组的 1.84 倍。 (2)而 NLRQ4 组基线非衰弱发展为衰弱前期或衰弱的风险是 Q1 组 1.95 倍；NLR 高组为正常组的 2.11 倍。	7

Bodolea C 等[21] 2020	罗马尼亚	老年心血管病患者 （≥60 岁）	179 (79/100)	女 56.4	65.07 ± 12.9 (R,23-90)	病例对照研究	FP	四分位： Q1 (0-2.1) Q2 (2.1-3.1) Q3 (3.1-4.4) Q4 (> 4.4)	NLR 与虚弱发生风险显著正相关；但多因素回归分析无统计学意义。	8
Hou P 等[9] 2018	中国	老年冠心病患者 （≥60 岁）	375	女 44.6	中位年龄 71 (IQR,65-77)	横断面研究	FP	四分位： Q1(≤1.8) Q2(1.9-2.6) Q3(2.7-3.6) Q4(>3.6)	NLR 与衰弱总分呈正相关且与握力下降、步速下降条目相关；相较于 NLRQ1 组 Q3、Q4 组有更高的衰弱发生风险，分别是其 2.528 倍、2.894 倍。	6
Nishijima T F 等[22] 2017	美国	老年癌症患者 （≥65 岁）	133	女 79.7	平均年龄 64 (R,65-92)	横断面研究	CFI	三分位： T1 (<2.5) T2 (2.5-4.2) T3 (>4.2))	NLR 与衰弱严重程度显著正相关；且 NLRT3 组患者相较于 T1 组衰弱/衰弱前期发生风险更高，是其 3.81 倍。	5

注：R：年龄范围；IQR：四分位间距；FP：衰弱表型；TFI：蒂尔堡衰弱指标；FI：衰弱指数；EFS：埃德蒙顿衰弱量表；CFI：卡罗莱纳衰弱指数；Q1：第一个四分位数；T1：第一个三分位数；——：未报道

chinaXiv:202210.00045v1

表 2：研究基本特征及 RDW 与衰弱的关系

作者 发表时间(年)	国家	样本信息				研究方法	评估工具	研究结果		质量评价
		人群	样本量 (衰弱组/非衰弱组)	性别(%) (衰弱组/非衰弱组)	年龄(岁) 平均值±标准差			RDW 分组	RDW 与衰弱的关系	
Li Q 等[23] 2021	中国	住院老年人 （≥60 岁）	619	女 53.96	69.26 ± 7.44	横断面研究	FP	四分位： Q1≤ 12.6%; 12.6%<Q2≤13.1% 13.1%<Q3≤13.7% Q4＞13.7%	与 RDWQ1 组相比，Q4 组患者衰弱发生风险更高，且女性高于男性，女性为 Q1 组 6.29 倍、男性为 2.26 倍。	7
Qu J 等[24] 2021	中国	老年冠心病患者 （≥65 岁）	233	女 52.79	——	横断面研究	FP	——	RDW 与衰弱严重程度呈正相关，是老年冠心病患者衰弱发生的危险因素。	7
Kim K 等[25] 2021	美国	老年社区男性 （≥65 岁）	3635	男 100	RDW1/2/3/4 组分别为： 78.2±5.0 78.8 ±4.9 79.4 ±5.2 79.9 ±5.4	7.4 年随访研究	FP	参考以往研究： 1 组(≤13.0%) 2 组(13.1%-14.0%) 3 组(14.1%–15.0%) 4 组(≥15.1%)	1.横断面：RDW4 组发生衰弱的风险是 1 组的 2.3 倍，且随着 RDW 的值升高，衰弱发生风险也在增加。 2.纵向分析：RDW4 组相较 1 组的衰弱情况更易恶化。	8
Bodolea C 等[21] 2020	罗马尼亚	老年心血管病患者 （≥60 岁）	179 (79/100)	女 56.4	65.07 ± 12.9 (R,23-90)	病例对照研究	FP	四分位： Q1(0- 13.3%) Q2(13.3%-13.9%) Q3(13.9%-14.9%） Q4(> 14.9%)	RDW 与虚弱发生风险显著正相关；但多因素回归分析无统计学意义。	8

chinaXiv:202210.00045v1

Li C 等[8] 2020	中国台湾	社区老年人（≥65 岁）	2932	女 55.4	73.5±6.7	横断面研究	修订版 SOF 指数	参考以往研究：正常组：<15.7% 高组：≥15.7%	RDW 水平与虚弱发生风险呈正相关；与 RDW 正常组相比，RDW 高组衰弱发生风险更高，是其 2.689 倍。	4
Hou P 等[9] 2018	中国	老年冠心病患者（≥60 岁）	375	女 44.6	中位年龄 71 (IQR,65-77)	横断面研究	FP	四分位：Q1(≤12.5%) Q2(12.6%-12.9%) Q3(13.0%-13.5%) Q4(>13.5%)	RDW 与衰弱总分呈正相关且与体重减轻、握力下降、体质量下降、疲惫条目相关；相较于 RDWQ1 组，Q4 组有更高的衰弱发生风险，是其 2.494 倍。	6
Leng S 等[26] 2002	美国	社区老年人（≥74 岁）	30 (11/19)	女(81.82 /73.68)	衰弱组 84.9±6.7 非衰弱组 81.3±4.1	病例对照研究	FP	——	RDW 与社区老年人的衰弱发生风险无相关性。	8

注：R：年龄范围；IQR：四分位间距；FP：衰弱表型；SOF：骨质疏松性骨折研究；Q1：第一个四分位数；T1：第一个三分位数；——：未报道

chinaXiv:202210.00045v1

chinaXiv:202210.00045v1

2.3 NLR、RDW 与衰弱的关系

2.3.1 衰弱评估工具的使用

纳入的 14 个研究中，衰弱评估工具使用最多的是衰弱表型，共有 7 项研究[9, 16, 21, 23-26]。其余研究工具为蒂尔堡衰弱指标[10]、修订版衰弱表型[17]、修订版衰弱指数[18]、埃德蒙顿衰弱量表[19]、38 项衰弱指数[20]、36 项衰弱指数（卡罗莱纳衰弱指数）[22]、修订版骨质疏松性骨折研究指数[8]。

2.3.2 NLR 与衰弱的关系

共 9 项研究[9, 10, 16-22]探讨了 NLR 与衰弱的关系，7 项研究[9, 10, 16-18, 20, 22]表明 NLR 与衰弱的发生风险及严重程度呈正相关，是衰弱发生的独立危险因素，并能预测衰弱的进展。但 1 项针对社区老年人的前瞻性纵向研究[16]显示，基线 NLR 虽能预测 2 年后衰弱的恶化，与基线衰弱却无相关性。Bilgin S 等[19]关于II型糖尿病患者的研究也指出 NLR 与衰弱无相关性。而 Bodolea C 等[21]关于老年心血管病（CVD）患者的研究表明，NLR 与衰弱发生风险虽呈正相关，但多因素分析无统计学意义。见表 1。

2.3.3 RDW 与衰弱的关系

共 7 项研究[8, 9, 21, 23-26]分析 RDW 与衰弱之间的关联，其中 5 项研究[8, 9, 23-25]显示 RDW 与衰弱的发生风险及严重程度呈正相关，是衰弱发生的独立危险因素，并能预测衰弱的进展。且在进行性别差异的比较时，Li Q 等[23]研究表明在同一水平 RDW 中，女性衰弱发生风险高于男性。但有学者[21, 26]发现 RDW 与社区老年人的衰弱无相关性，与老年 CVD 患者的衰弱发生风险虽呈正相关，多因素分析却无统计学差异。见表 2。

3 讨论

3.1 研究结果差异性分析

Leng S 等[26]在讨论社区老年人 RDW 与衰弱的关系时仅回顾性分析了 30 个样本。同样，Bilgin S 等[19]的病例对照研究也只纳入了 108 人。而 Bodolea C 等[21]人在对老年 CVD 患者数据收集时，缺失了抗血小板药物使用的相关数据。由于以上研究多是回顾性的小样本研究，或在统计分析时未调整协变量的干扰从而导致了结果的偏倚。

3.2 NLR 作为衰弱生物标志物的潜在机制分析

关于 NLR 与衰弱相关的潜在机制尚不明确。但人群分析性[10, 18]和描述性[9, 16, 17, 20, 22]研究在此取得了一定进展。多系统调节及功能失调是二者相联系的重要途径，主要表现在以年龄相关的免疫系统改变介导的慢性炎症反应。随着年龄的增长，由中性粒细胞、单核/巨噬细胞等不同细胞类型组成的先天性免疫系统在持续抗原刺激下使自由基与促炎细胞因子产生增加；由淋巴细胞构成的获得性免疫系统因 T、B 淋巴细胞表型及功能的改变而导致细胞、体液免疫功能下降[27, 28]。这种先天性与获得性的免疫反应改变，创造了一种表现为促炎细胞因子增加与抗炎细胞因子减少的慢性炎症状态[27]。而众多证据表明慢性炎症反应是导致衰弱的关键机制[29-32]。相关研究显示促炎细胞因子如白介素-1α（IL-1α）、白介素-6（IL-6）和肿瘤坏死因子-α（TNF-α）可以抑制胰岛素样生长因子-1（IGF-1）介导的合成代谢，IGF-1 在肌肉再生和维持肌肉完整性及蛋白质合成方面发挥着重要作用，该因子的减少会导致肌肉力量受损、蛋白质合成下降，进而引发衰弱[33-35]。NLR 是先天性免疫系统和获得性免疫系统之间的平衡表现，中性粒细胞增多表明促炎免疫途径的激活，淋巴细胞减少反映细胞、体液免疫的抑制[36, 37]。因此，NLR 可能间接反映了免疫系统改变介导的慢性炎症对衰弱发生发展的影响。

3.3 RDW 作为衰弱生物标志物的潜在机制分析

现有研究显示，RDW 与衰弱联系的纽带可能是炎症[8, 9, 21, 23-25]及氧化应激[8, 21]。炎症反应产生的促炎细胞因子 TNF-α、白介素-1（IL-1）、IL-6 会影响红细胞膜的正常形态与功能、红细胞的成熟发育及其寿命进而导致循环红细胞体积异质性增加。具体机制如下：首先，

chinaXiv:202210.00045v1

TNF-α 会通过提高鞘磷脂酶的活性，驱使红细胞膜的鞘磷脂(SM)分解，从而导致红细胞外膜和细胞骨架的改变，影响红细胞功能和寿命并使得细胞体积发生改变[38-40]。其次，促红细胞生成素在红细胞成熟过程中起重要作用，而 IL-1、TNF-α 会抑制促红细胞生成素的合成或活性[41]，下调促红细胞生成素受体的表达[42]，导致释放体积更大的、未成熟的网织红细胞进入循环引发 RDW 的改变[42, 43]。最后，Fe^{2+}在膜铁转运蛋白 1（FPN1）的作用下释放入血参与血红蛋白的合成[44]。而铁调素可与 FPN1 结合，引起铁内化，抑制组织巨噬细胞释放铁，其产生受到血清铁水平的影响，从而间接调节铁稳态。但在炎症状态时，IL-6 可通过激活 IL-6R-JAK2-STAT3 通路上调铁调素的表达，进而阻断 Fe^{2+}入血，导致血红蛋白合成减少，使循环中出现体积较小的未成熟红细胞进而增加 RDW[39, 45]。同时，相关研究[33-35]已经阐述了以上促炎细胞因子引发衰弱的机制。氧化应激是一种以氧化剂和抗氧化防御之间平衡受损为特征的状态[41]，其能增加细胞内钙水平，促进蛋白酶体激活，加速肌肉分解，降低肌肉功能和力量，并通过产生氧化的细胞成分触发炎症反应导致衰弱的发生[46]。而 Bodolea C 等[21]与 Salvagno G L 等[41]人的研究显示，氧化应激对红细胞稳态和存活有重要影响，其可能通过增加红细胞周转，促使 RDW 的改变。因此，我们有理由相信 RDW 与衰弱存在共同的病理生理路径——炎症和氧化应激，且 RDW 映射了衰弱的发生发展。

3.4 目前研究尚存在的不足

本综述发现，目前的研究还存在以下不足：（1）研究设计：大多数为小样本的横断面或回顾性研究，仅 5 项[16-18, 20, 25]大样本前瞻性研究，也都是基于其他大型研究数据的二次分析；同时，只分析一个时间点 NLR、RDW 与衰弱的关系，未捕获随时间变化其与衰弱的关联。（2）数据分析：由于生理差异，RDW、NLR 和衰弱患病率在不同年龄、性别均不一致，但相关研究在进行数据分析时并未考虑年龄、性别分层；其次，尚无研究关注 NLR、RDW 预测衰弱的最佳截断值。

4 小结

在不同人群中，NLR、RDW 与衰弱的发生风险及严重程度呈正相关，是衰弱发生的独立危险因素，并能预测衰弱的进展。这些发现为炎症作为衰弱发生机制提供了额外的证据，并为 NLR、RDW 在衰弱发病机制中的潜在作用提供见解。同时，也为今后开发或完善衰弱评估工具时纳入生物标志物提供新的科学依据。但关于二者对于不同年龄、性别人群的衰弱最佳预测值还需未来开展相应研究进一步探究。

参考文献

[1] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people[J]. Lancet, 2013,381(9868):752-762.
[2] O'Caoimh R, Sezgin D, O'Donovan M R, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies[J]. Age Ageing, 2021,50(1):96-104.
[3] Liu H X, Ding G, Yu W J, et al. Association between frailty and incident risk of disability in community-dwelling elder people: evidence from a meta-analysis[J]. Public Health, 2019,175:90-100.
[4] Hanlon P, Nicholl B I, Jani B D, et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants[J]. Lancet Public Health, 2018,3(7):e323-e332.
[5] Aguayo G A, Vaillant M T, Donneau A F, et al. Comparative analysis of the association between 35 frailty scores and cardiovascular events, cancer, and total mortality in an elderly general population in England: An observational study[J]. PLoS Med, 2018,15(3):e1002543.
[6] Imtiaz F, Shafique K, Mirza S S, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. Int Arch Med, 2012,5(1):2.

ChinaXiv合作期刊

[7] Ozturk Z A, Unal A, Yigiter R, et al. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)?[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2013,56(1):50-54.

[8] Li C, Chao C, Chen S I, et al. Elevated Red Cell Distribution Width Is Independently Associated With a Higher Frailty Risk Among 2,932 Community-Dwelling Older Adults[J]. Front Med (Lausanne). 2020;7:470.

[9] Hou P, Xue H, Mao X, et al. Inflammation markers are associated with frailty in elderly patients with coronary heart disease[J]. Aging (Albany NY), 2018,10(10):2636-2645.

[10] Wang J, Huang L, Xu M, et al. Study on the Clinical Implications of NLR and PLR for Diagnosing Frailty in Maintenance Hemodialysis Patients and Their Correlations with Patient Prognosis.[J]. Journal of healthcare engineering, 2022,2022:1267200.

[11] Sanchis J, Nunez E, Ruiz V, et al. Usefulness of Clinical Data and Biomarkers for the Identification of Frailty After Acute Coronary Syndromes[J]. Can J Cardiol, 2015,31(12):1462-1468.

[12] Daudt H M, van Mossel C, Scott S J. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework[J]. BMC Med Res Methodol, 2013,13:48.

[13] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010,25(9):603-605.

[14] Rostom A, Dubé C, Cranney A E A. Celiac Disease. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004 Sep. (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 104.) Appendix D. Quality Assessment Forms[EB/OL]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK35156/.

[15] Hu J, Dong Y, Chen X, et al. Prevalence of suicide attempts among Chinese adolescents: A meta-analysis of cross-sectional studies[J]. Compr Psychiatry, 2015,61:78-89.

[16] Zhang H, Hao M, Hu Z, et al. Association of immunity markers with the risk of incident frailty: the Rugao longitudinal aging study[J]. Immun Ageing, 2022,19(1):1.

[17] Gilmore N, Mohile S, Lei L, et al. The longitudinal relationship between immune cell profiles and frailty in patients with breast cancer receiving chemotherapy.[J]. Breast cancer research : BCR, 2021,23(1):19.

[18] Giri S, Dahal S, Bal S, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a biomarker of frailty and predictor of survival among older adults with multiple myeloma.[J]. J Geriatr Oncol, 2022;13(4):486-492.

[19] Bilgin S, Aktas G, Kahveci G, et al. Does mean platelet volume/lymphocyte count ratio associate with frailty in type 2 diabetes mellitus?[J]. Bratisl Lek Listy, 2021,122(2):116-119.

[20] Xu W, Liang Y, Lin Z. Association Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Frailty: The Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey[J]. Front Med (Lausanne), 2021,8:783077.

[21] Bodolea C, Hiriscau E I, Buzdugan E, et al. The Association between Peripheral Blood Cells and the Frailty Syndrome in Patients with Cardiovascular Diseases[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020,20(9):1419-1433.

[22] Nishijima T F, Deal A M, Williams G R, et al. Frailty and inflammatory markers in older adults with cancer[J]. Aging (Albany NY), 2017,9(3):650-664.

[23] Li Q, Chen X, Han B. Red blood cell distribution width is associated with frailty in older inpatients in China: Sex differences in a cross-sectional study[J]. Exp Gerontol, 2021,150:111392.

chinaXiv:202210.00045v1

[24] Qu J, Zhou T, Xue M, et al. Correlation Analysis of Hemoglobin-to-Red Blood Cell Distribution Width Ratio and Frailty in Elderly Patients With Coronary Heart Disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2021,8:728800.
[25] Kim K M, Lui L, Browner W S, et al. Association Between Variation in Red Cell Size and Multiple Aging-Related Outcomes[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021,76(7):1288-1294.
[26] Leng S, Chaves P, Koenig K, et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study[J]. J Am Geriatr Soc, 2002,50(7):1268-1271.
[27] Fulop T, McElhaney J, Pawelec G, et al. Frailty, Inflammation and Immunosenescence[J]. Interdiscip Top Gerontol Geriatr, 2015,41:26-40.
[28] Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?[J]. Front Immunol, 2017,8:1960.
[29] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty[J]. Nat Rev Cardiol, 2018,15(9):505-522.
[30] Walker K A, Walston J, Gottesman R F, et al. Midlife Systemic Inflammation Is Associated With Frailty in Later Life: The ARIC Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019,74(3):343-349.
[31] Dent E, Lien C, Lim W S, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty[J]. J Am Med Dir Assoc, 2017,18(7):564-575.
[32] Park J W, Chang H J, Yeo H Y, et al. The relationships between systemic cytokine profiles and inflammatory markers in colorectal cancer and the prognostic significance of these parameters[J]. Br J Cancer, 2020,123(4):610-618.
[33] Vassilakos G, Barton E R. Insulin-Like Growth Factor I Regulation and Its Actions in Skeletal Muscle[J]. Compr Physiol, 2018,9(1):413-438.
[34] Lazarus D D, Moldawer L L, Lowry S F. Insulin-like growth factor-1 activity is inhibited by interleukin-1 alpha, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6[J]. Lymphokine Cytokine Res, 1993,12(4):219-223.
[35] van Nieuwpoort I C, Vlot M C, Schaap L A, et al. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women[J]. Eur J Endocrinol, 2018,179(2):73-84.
[36] Fest J, Ruiter R, Ikram M A, et al. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: a population-based prospective cohort study[J]. Sci Rep, 2018,8(1):10566.
[37] Faria S S, Fernandes P J, Silva M J, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review[J]. Ecancermedicalscience, 2016,10:702.
[38] Dinkla S, van Eijk L T, Fuchs B, et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane[J]. BBA Clin, 2016,5:186-192.
[39] Straat M, van Bruggen R, de Korte D, et al. Red blood cell clearance in inflammation[J]. Transfus Med Hemother, 2012,39(5):353-361.
[40] Bartolak-Suki E, Imsirovic J, Nishibori Y, et al. Regulation of Mitochondrial Structure and Dynamics by the Cytoskeleton and Mechanical Factors[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(8):1812.
[41] Salvagno G L, Sanchis-Gomar F, Picanza A, et al. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2015,52(2):86-105.
[42] Luo R, Hu J, Jiang L, et al. Prognostic Value of Red Blood Cell Distribution Width in Non-

chinaXiv:202210.00045v1

Cardiovascular Critically or Acutely Patients: A Systematic Review[J]. PLoS One, 2016,11(12):e167000.

[43] Kim J, Im J S, Choi C H, et al. The Association between Red Blood Cell Distribution Width and Sarcopenia in U.S. Adults[J]. Sci Rep, 2018,8(1):11484.

[44] Katsarou A, Pantopoulos K. Hepcidin Therapeutics[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2018,11(4).

[45] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era[J]. Haematologica, 2020,105(2):260-272.

[46] Soysal P, Isik A T, Carvalho A F, et al. Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence[J]. Maturitas, 2017,99:66-72.

chinaXiv:202210.00045v1